Lane Medical Library
1936

Aus dem pharmakologischen Institut der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg weiland Prof. Dr. Kochmann.

Ueber die Entgiftung des Natriumfluorids durch peroral dargereichten Kalk.

(Ein Beitrag zur Frage des biologisch-aktiven Kalkes.)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg.

Vorgelegt von

Franz-Joachim Griep,
appr. Arzt aus Halle (Saale).

Buchdruckerei der Hallischen Nachrichten, Halle (Saale)
1936

Referent: Prof. Dr. Geßner.
Korreferent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Abderhalden.

Meiner lieben Mutter gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0408

Durch seine engen Beziehungen zur Ätiologie und Therapie vieler Krankheiten, wie Rachitis, Tetanie, Spasmophilie, Arteriosklerose, um nur einige anzuführen, stellt das Calcium für die Funktionen des tierischen und menschlichen Organismus einen besonders wichtigen Faktor dar. Es mußte so das Ziel der Forschung sein, in erster Linie einen möglichst genauen Einblick in den Stoffwechsel dieses Erdalkalimetalls im Organismus zu bekommen.

Durch Bilanzversuche kann man bis zu einem gewissen Grade Aufschluß über die Aufnahme, Ablagerung oder Speicherung und Ausscheidung eines organischen oder anorganischen Nahrungsstoffes im Organismus erhalten.

Die Frage, wie sich peroral oder parenteral zugeführtes Calcium im Organismus verhält und ob der Körper die Möglichkeit hat, von der aufgenommenen Substanz größere Mengen in seinen Geweben zu speichern, um es im Bedarfsfalle sofort zur Verfügung zu stellen, ist in einer großen Anzahl von Arbeiten erörtert worden.

Heubner und Rona[1]) haben durch Tierversuche festgestellt, daß nur ein kleiner Teil des intravenös oder subcutan zugeführten Calciums im Kot und Harn ausgeschieden wurde. Der Rest mußte also im Körper verblieben sein. Daß er nicht im Blut sein konnte, bewies die Tatsache, daß der Blutkalkspiegel schon binnen drei Stunden nach der Injektion des Calciums wieder auf die Norm gesunken war.

Um aber über die Kalkspeicherung in den Geweben etwas aussagen zu können, mußten Normalwerte gefunden werden. Im Zusammenhang mit den Calciumversuchen analysierten Heubner und Rona auch die Organe von noch nicht mit Calcium behandelten Katzen und konnten die überraschende Tatsache feststellen, daß auch unter physiologischen Bedingungen der Kalkgehalt der Organe erheblich schwankte, ganz im Gegensatz zu dem sehr konstanten Blutkalkspiegel. Für die exakte Beurteilung der Ergebnisse nach Injektion von Calciumlösungen ergab sich daraus eine nicht unbedeutende Schwierigkeit. Immerhin konnten Heubner

und Rona zeigen, daß der Kalkgehalt der von ihnen untersuchten Organe, Muskeln, Lungen, Herz, Leber, Darm und Gehirn, nach Injektion von Calciumlösungen sowohl bei einmaliger intravenöser und kurz darauf folgender Analyse, als auch bei wiederholter subcutaner Injektion von Calciumchlorid keine deutliche Steigerung erfährt gegenüber dem Kalkgehalt der gleichen Organe nicht behandelter Tiere. Eine Ausnahme machte nur die Niere, in der eine leichte Erhöhung feststellbar war.

Hecht[2]), der auch Organe von Katzen untersuchte, denen er intravenös Calciumchlorid und fructosephosphorsaures Calcium injiziert hatte, kam im wesentlichen zu gleichen Ergebnissen; nur in der Leber fand er nach Injektion von fructosephosphorsaurem Calcium verhältnismäßig hohe Werte.

Maver und Wells[3]) stellten Fütterungsversuche mit Calcium-Lactat an weißen Mäusen an. Auch sie konnten keine Erhöhung des Kalkgehaltes der Gewebe feststellen, abgesehen von der auch schon von Heubner und Rona gemachten Beobachtung, daß die Nieren leicht erhöhte Werte zeigten.

Hetenyi[4]) versuchte, durch Calciumanalysen des Blutes in regelmäßigen Zeitabständen nach intravenöser Eingabe einer bestimmten Menge Calciumchlorid einen Überblick über die Abwanderung des Calciums in die Gewebe zu erlangen. Ergänzend dazu wurden Kot und Urin untersucht.

Hetenyi fand, daß schon fünf Minuten nach der Injektion ein großer Teil des Calciums aus der Blutbahn verschwunden war. Nach 1½ Stunden war kaum noch eine Steigerung nachweisbar. In Urin und Kot wurden in den der Injektion folgenden drei Stunden höchstens 50% des eingegebenen Calciums wiedergefunden.

Da wir nun nach den Untersuchungen der oben erwähnten Forscher annehmen können, daß in den Organen nach Calcium-Injektion keine durch Calcium-Analysen feststellbare Erhöhung des Organkalkes nachweisbar ist, so bleiben letzten Endes nur die Knochen als Stätte der Calciumablagerung übrig. Analysen, die Hetenyi in dieser Hinsicht anstellte, führten jedoch zu keinem sicheren Ergebnis.

War es bisher keinem der Untersucher gelungen, auf analytischem Wege eine Speicherung von Calcium in den Geweben

sicher nachzuweisen, so stehen dazu im Gegensatz die histologischen Untersuchungen von Dreyfuß[5]), der in Anlehnung an die von Rabl mitgeteilten Beobachtungen eine Nachprüfung anstellte, ob Calcium in Form der tertiären Phosphatverbindung bei alkalischem oder abwechselnd sauer-alkalisch gegebenem Futter in den Organen weißer Mäuse abgelagert wird. Er findet nach abwechselnd sauer-alkalisch gegebenem Futter Kalkablagerungen in Herz, Magen und Nieren, desgleichen, im Gegensatz zu Rabl, auch bei saurem Futter. Zu gleichem Ergebnisse kam später Kleinmann[6]), der seine Versuche auch an der weißen Maus ausführte unter denselben Bedingungen wie Dreyfuß.

In einer der letzten Arbeiten über Resorption und Speicherung verfütterten Calciums bei Kaninchen und Ratten werden die histologisch festgestellten Befunde von Kleinmann z. T. auch analytisch bestätigt. Riesser und Salomon[7]) fanden, daß bei sieben- bis zehntägiger Fütterung des unlöslichen Calciummalonats und Triphosphats und des löslichen Glykonats in Mengen von 200 bis 500 g täglich in den veraschten Organen, Muskel, Leber, Herz, Lunge, Gehirn, der Calciumgehalt zunahm. Analysen unbehandelter Tiere dienten zum Vergleich. Der Calciumgehalt des Muskels nahm z. B. von 4,48 mg% auf 6,68 mg% zu, der des Gehirns von 3,49 mg% auf 7,19 mg% und der des Herzens von 1,15 mg% auf 6,65 mg%. Bei Versuchen an weißen Ratten, die täglich 440 mg Calciummalonat als Beilage zum Futter bekamen, konnte auch nach zehn bis zwölf Tagen eine Vermehrung des Calciums in Muskel, Herz und Leber um einen erheblichen Prozentsatz festgestellt werden.

Einen Beweis dafür, daß Calcium in den Knochen abgelagert bzw. gespeichert werden kann, insbesondere jener Calciumanteil, der bei Bedarf des Körpers schnell zur Verfügung gestellt werden kann, glauben nun Bauer, Walther, Joseph C. Aub und Fuller Albright[8]) in einer Arbeit erbracht zu haben, in der sie bei Versuchen an Kaninchen histologisch nachweisen konnten, daß nach längerer Zufuhr von Parathyreoideahormon die Knochenbälkchen abnahmen, desgleichen bei negativer Calciumbilanz, dagegen bei Calciumfütterung zunahmen. Sie glauben, daraus schließen zu dürfen, daß das Calcium des Knochens aus einem größeren Teil besteht, der den Stützapparat bildet, und einem

kleineren Teil, der als Speicherungsort für von außen zugeführtes Calcium dient. Letzterer soll anatomisch durch die Knochenbälkchen dargestellt werden.

Wenn auch die bisherigen Untersuchungen über den Calciumstoffwechsel keine eindeutigen Ergebnisse geliefert haben, so geht doch aus ihnen zweifellos hervor, daß Calcium in genügend großen Dosen in den Geweben abgelagert wird. In welcher Form dies geschieht, ob als Komplexverbindung an Lipoide oder Eiweiß gekettet, oder in Form von anorganischen Verbindungen, soll an dieser Stelle nicht untersucht werden.

Es interessiert die Frage, ob es dem Organismus möglich ist, das in den Geweben gespeicherte Calcium im Bedarfsfalle wieder in eine biologisch-aktive Form überzuführen, oder ob es dort so fest verankert ist, daß es nicht wieder mobilisiert werden kann. Daß die Möglichkeit besteht, das in den Geweben des Körpers in physiologischen Mengen vorhandene Calcium zu mobilisieren, konnte durch Kochmann[9]) in einer Arbeit über die Standardisierung des Parathyreoideahormons gezeigt werden. Der Nachweis des durch das Hormon disponibel gemachten Kalkes, der durch chemisch-analytische und histologische Untersuchungen nicht zu erbringen ist, wurde durch eine pharmakologische Methode geführt. Wir wissen, daß, wenn wir einem Tier die tödliche Dosis Natriumoxalat oder Natriumfluorid subkutan einspritzen, dieses nur dann die Vergiftung übersteht, wenn der Körper in der Lage ist, eine so große Menge Calcium zur Verfügung zu stellen, daß das Oxalat- oder Fluorid-Ion entgiftet wird. Kochmann erreichte dies in vielen Fällen bei weißen Mäusen durch die subkutane Injektion einer bestimmten Menge Parathyreoideahormon.

Über die Entgiftung des Fluorids bei Fröschen und Kaninchen durch von außen zugeführtes Calcium berichtet u. a. auch Schlick[10]). Nach seinen Angaben können Frösche vor der Vergiftung mit der tödlichen Dosis Natriumfluorid gerettet werden, wenn gleichzeitig in einen Lymphsack Natriumfluorid und in einen anderen die entsprechende Menge Calciumchlorid gespritzt wird. Selbst wenn die Vergiftung schon so weit fortgeschritten war, daß Rückenlage der Tiere möglich wurde, konnten sie noch durch Einverleibung von Calciumchlorid gerettet werden. Kaninchen,

denen die tödliche Dosis Natriumfluorid intravenös verabreicht wurde, überstanden die Vergiftung, wenn ihnen, auch bei schon eingetretener Atemlähmung, eine äquivalente Menge Calciumchlorid intravenös injiziert wurde.

Weitere Versuche, die Vergiftung mit kalkfällenden Substanzen durch Calcium-Injektion aufzuheben, wurden im hiesigen Institut durchgeführt. Günther[11]), der weißen Mäusen Natriumoxalat subkutan spritzte, konnte zeigen, daß es in keinem Falle möglich ist, durch intraperitoneale Eingabe von Calciumchlorid die akut tödliche Vergiftung zu verhindern. Wohl aber gelang es ihm, mit verhältnismäßig kleinen Gaben von Calciumchlorid die subakut tödliche Dosis des Natriumoxalats zu entgiften und beim Kaninchen auch die akut tödliche Giftwirkung bei passender Versuchsanordnung mit Sicherheit aufzuheben.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam Lüttke[12]). Er konnte auch nur zu einem geringen Prozentsatz die von ihm gefundene, weißen Mäusen subkutan gegebene tödliche Dosis des Natriumfluorids (1,25 mg) durch intraperitoneale Eingabe von Calciumchlorid unwirksam machen.

In der folgenden Arbeit soll nun versucht werden, auf Anregung von Herrn Prof. Kochmann, eine Antwort auf die Frage zu geben, ob es möglich ist, weiße Mäuse vor der Vergiftung mit der subkutan gegebenen tödlichen Dosis Natriumfluorid zu schützen, wenn eine mehrtägige Fütterung mit großen Dosen Calcium vorangegangen ist, also das Calcium per os gereicht wird.

Als Versuchstier diente, wie vorstehend erwähnt, die männliche weiße Maus, nach Möglichkeit im Gewicht von 16—22 g. Vor Beginn jedes Versuches wurden die Tiere drei Tage lang in Einzelhaft gesetzt. Jeden Abend wurde ihnen, nachdem die Gläser, die als Käfig dienten, gut gesäubert und mit reiner Watte ausgelegt waren, frisches Futter gegeben, das aus Hafer, einem kleinen Würfel trockenem Brot und gewöhnlichem Leitungswasser bestand. Es wurde so versucht, bestmögliche Pflegebedingungen zu schaffen. Jeden Morgen um 9 Uhr wurden die Tiere gewogen, wobei festgestellt werden konnte, daß sie innerhalb dieser Vorversuchsperiode entweder ihr Gewicht hielten oder aber bis zu 0,5 g zunahmen.

In der ersten Versuchsreihe wurde noch einmal die tödliche Dosis Natriumfluorid subkutan gegeben, die nach den Untersuchungen von Kochmann 1,5 mg Natriumfluorid pro 20 g Maus beträgt. Es wurde hierbei, ebenso wie bei allen späteren Injektionen, darauf geachtet, daß durch Zuhalten der Einstichstelle mit einer Pinzette nichts von der Injektionslösung verloren ging. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, starben alle Tiere innerhalb einer Stunde, im Durchschnitt nach 44 Minuten, unter denen von Tappeiner beschriebenen und später von Lüttke noch einmal bestätigten Vergiftungssymptomen.

Tabelle 1.

Tier Nr.	Gewicht in g	1,5 mg NaF/20 g Maus		Ergebnis: + tödl. Ausgang — nicht tödl. Ausgang	Überlebenszeit im Durchschnitt
		mg/Tier	ccm/Tier der 0,2% NaF-Lösung		
1	20,0	1,5	0,75	+ 27 Min.	44 Min.
2	18,5	1,39	0,695	+ 48 Min.	
3	17,5	1,31	0,655	+ 44 Min.	
4	17,5	1,31	0,655	+ 57 Min.	

Es wurden nun zehn Mäuse angesetzt, denen ganz bestimmte Dosen einer Lösung von Calciumchlorid pro Tag gegeben wurden. Drei Tiere erhielten 0,2 ccm (2 mg), drei Tiere 0,5 ccm (5 mg) und vier Tiere 1,0 ccm (10 mg) einer 1%igen Calciumchloridlösung ($CaCl_2 + 2\,H_2O$). Diese Calciummengen wurden jedesmal auf 2 ccm aufgefüllt mit einer Lösung von Trockenmilch (5 g auf 35 g Wasser). Es wurde Trockenmilch gewählt, um immer die gleiche Beschaffenheit des Verdünnungsmittels zu haben. Gleichzeitig sollte die Milch, da das Calciumchlorid auch noch in 1%iger Lösung schlecht schmeckt, als Geschmackskorrigenz dienen. Die Versuchsanordnung gestaltete sich nun so, daß die Tiere jeden Abend etwa 10 g Hafer, einen kleinen Würfel trockenes Brot und dazu die Lösungen in einem kleinen Glasbehälter bekamen, der allseitig geschlossen war und nur an einer Seite einen Ausbruch hatte, der gerade so groß war, daß die Maus den Kopf hineinstecken konnte. Es wurden so Verunreinigungen der Lösungen durch Kot und Urin vermieden. Wenn auch während der Fütterungsperiode ab und an kleine Reste in den Behältern blieben, so wurden doch

im allgemeinen die 2 ccm Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden aufgenommen. Bei diesem Futter blieben alle Mäuse munter bis auf eine, die am dritten Tage des Versuches starb. Die Sektion ergab Parasiten der Leber. Von den übrigen neun Tieren nahmen vier etwas an Gewicht zu, vier nahmen ab und eine hielt ihr Gewicht. Nach acht Tagen wurde bei allen Tieren die tödliche Dosis Natriumfluorid subkutan unter die Rückenhaut gespritzt. Eine Änderung der Vergiftungssymptome trat, ebenso wie nach allen anderen Fütterungsversuchen, nur insofern ein, als die Stadien verlängert wurden, in denen die Tiere ängstlich zusammengekauert dasaßen und dann deutlich erkennbare Muskelzuckungen, besonders der Extremitäten, zeigten, die sich in gewissen Zeitabständen bis zu Krämpfen steigerten. Mit dem Flacherwerden der Atmung und dem Nachlassen der Krämpfe trat der Tod ein.

Die Ergebnisse (s. Tabelle 2) zeigen, daß kein Tier überlebte, wobei allerdings auffällt, daß diejenigen, die 5 mg Calciumchlorid erhalten hatten, schneller starben als diejenigen, denen nur 2 mg gegeben worden waren.

Der Gedanke, durch größere Dosen die Überlebenszeit zu verlängern und evtl. eine vollkommene Entgiftung zu erzielen, war naheliegend. Aus diesem Grunde wurden jetzt zehn Mäuse angesetzt, von denen fünf 0,5 ccm (50 mg) und fünf 1,0 ccm (100 mg) einer 10%igen Calciumchloridlösung ($CaCl_2 + 2\,H_2O$) in

Tabelle 2.

Tier Nr.	Gewicht in g bei Beginn	Calc.-Gabe	Gewicht in g nach 8 Tagen	1,5 mg NaF/20 g Maus: mg/Tier	1,5 mg NaF/20 g Maus: ccm/Tier der 0,2% NaF-Lösung	Ergebnis: + tödl. Ausgang — nicht tödl. Ausgang in Std. u. Min.	Überlebenszeit im Durchschnitt in Std. u. Min.
5	16,5	2 mg $CaCl_2$	16,0	1,20	0,60	+ 4 Std. 20 M.	4 Std. 30 M.
6	15,5		16,5	1,24	0,62	+ 4 Std. 40 M.	
7	16,0		—	—	—	—	
8	16,5	5 mg $CaCl_2$	16,5	1,24	0,62	+ 3 Std. 15 M.	2 Std. 46 M.
9	21,0		20,5	1,54	0,77	+ 2 Std. 20 M.	
10	15,75		16,0	1,20	0,60	+ 2 Std. 43 M.	
11	18,0	10 mg $CaCl_2$	18,5	1,39	0,695	+ 6 Std. 9 M.	5 Std. 15 M.
12	17,0		16,0	1,20	0,60	+ 6 Std. 41 M.	
13	19,0		19,25	1,445	0,723	+ 2 Std. 54 M.	
14	19,5		19,0	1,43	0,715	+ 5 Std. 15 M.	

Trockenmilchlösung täglich bekamen. Es zeigte sich jedoch, daß, während nach dem ersten Tag die angebotenen 2 ccm fast vollständig aufgenommen wurden, schon nach dem zweiten Tage Reste in den Behältern blieben, die oft bis zu 1 ccm betrugen. Wenn trotzdem im ganzen zehn Tage gefüttert wurde ohne Rücksicht auf den erheblichen Gewichtsverlust, der bei neun Tieren auftrat, so geschah es einerseits, um zu sehen, ob sich die Tiere an die Nahrung gewöhnten, und andererseits aus der Überlegung heraus, daß, wenn auch nur ein Viertel oder die Hälfte aufgenommen wurde, diese Calciummenge doch noch wesentlich größer war als im zweiten Versuch.

Infolge der ganz ungleichmäßigen Calciumaufnahme können die Ergebnisse (s. Tabelle 3) auch nur mit einer gewissen Ein-

Tabelle 3.

Tier Nr.	Gewicht in g vor dem Versuch	Calc.-Gabe	Gewicht nach 10 Tagen	1,5 mg NaF/20 g Maus: mg Tier	1,5 mg NaF/20 g Maus: ccm Tier der 0,2% NaF-Lösung	Ergebnis: + todl. Ausgang — nicht todl. Ausgang in Std. u. Min.	Überlebenszeit im Durchschnitt in Std. u. Min.
15	17,0	50 mg $CaCl_2$	16,25	1,22	0,61	+1 Std. 43 M.	3 Std. 5 M.
16	16,0		15,5	1,16	0,58	— überlebt	
17	20,0		15,5	1,16	0,58	+ 3 Std. 54 M.	
18	17,5		14,25	1,07	0,535	+5 Std. 22 M.	
19	16,5		17,25	1,295	0,648	+1 Std. 21 M.	
20	16,0	100 mg $CaCl_2$	14,0	1,05	0,525	— überlebt	1 Std. 17 M.
21	18,5		14,0	1,05	0,525	+ 1 Std. 6 M.	
22	17,0		15,0	1,12	0,56	+2 Std. 2 M.	
23	16,5		15,0	1,12	0,56	+ 1 Std. 13 M.	
24	17,5		14,5	1,09	0,545	+0 Std. 46 M.	

schränkung verwertet werden. Immerhin geht aus ihnen hervor, daß in jeder Gruppe eine Maus am Leben blieb, während die restlichen vier der 50 mg Gruppe bis zu fünf Stunden überlebten, dagegen die der 100 mg Gruppe nur bis zu zwei Stunden. Eine Erklärung, warum die Ueberlebenszeit der ersten Gruppe im Durchschnitt drei Stunden fünf Minuten, die der zweiten aber nur eine Stunde siebzehn Minuten beträgt, könnte vielleicht dadurch gegeben werden, daß beobachtet wurde, daß bei den 50-mg-Tieren kleinere Reste im Behälter blieben als bei den 100-mg-Tieren, wodurch es immerhin möglich ist, daß die erste Gruppe etwas mehr

aufgenommen haben könnte. Es wurde darauf verzichtet, die Reste genau zu berechnen, da es sich ja nicht um Bilanzversuche handelte. Die beiden überlebenden Mäuse zeigten in den ersten zwei Stunden nach der Injektion eine gewisse motorische Unruhe, die sich aber bald verlor. Nach vier Stunden konnten keinerlei Vergiftungssymptome mehr festgestellt werden und das Verhalten glich dem gesunder Mäuse.

In den folgenden Versuchen wurde nun, da sich Schwierigkeiten bei der Aufnahme großer Calciummengen ergeben hatten, eine andere Form der Darreichung gewählt. Es wurden 2 g schwere Tabletten aus Leibniz-Keksen hergestellt, von denen jede 100 mg des jeweiligen Calciumsalzes enthielt, berechnet auf $CaCl_2 + 2\,H_2O$. Die Fütterungsversuche wurden dann so durchgeführt, daß die Tiere jeden Abend gegen 7 Uhr, nachdem das Glas gesäubert war, eine Tablette bekamen, dazu in einem Behälter gewöhnliches Leitungswasser. Am nächsten Morgen um 9 Uhr wurden sie gewogen und ihnen für den Rest des Tages ungefähr 10 g Hafer, ein kleiner Würfel trockenes Brot und frisches Wasser gegeben. Durch diese Versuchsanordnung konnte erreicht werden, daß die Tiere während der Nacht fast die ganze Menge Calcium aufnahmen; morgens fanden sich nur einige kleine Reste der Tablette wieder. Ab und an wurden diese auch gewogen. Dabei konnte festgestellt werden, daß sie in keinem Falle mehr als 0,1—0,15 g betrugen. Dieses bedeutet, daß von den Mäusen mindestens 85 mg Calciumchlorid täglich aufgenommen wurden.

Aus den Gewichtszahlen in Tabelle 4 geht hervor, daß von den angesetzten zehn Mäusen fünf etwas an Gewicht abnahmen, eine ihr Gewicht hielt und drei eine leichte Gewichtssteigerung zu verzeichnen hatten. Ein Tier starb an einer auch durch Sektion nicht feststellbaren Ursache. Im übrigen war keine Änderung des allgemeinen Verhaltens der Tiere zu bemerken. Nach zehn Tagen wurden sie wieder in der vorstehend beschriebenen Weise vergiftet. Tabelle 4 läßt erkennen, daß die Überlebenszeit meist 2—3½ Stunden beträgt. Man könnte dies auf die gleichmäßigere Calciumaufnahme im letzten Versuch zurückführen, während, wie schon gesagt, in Versuch III die aufgenommenen Calciummengen sehr unterschiedlich waren und daraus vielleicht die sehr variierenden Überlebenszeiten zu erklären sind.

Tabelle 4.

Tier Nr.	Gewicht in g vor dem Versuch	Calc.-Gabe	Gewicht in g nach 10 Tagen	1,5 mg NaF/20 g Maus: mg Tier	1,5 mg NaF/20 g Maus: ccm/Tier der 0,2% NaF-Lösung	Ergebnis: + tödl. Ausgang, — nicht tödl. Ausgang in Std. u. Min.	Überlebenszeit im Durchschnitt in Std. u. Min.
25	24,0	100 mg $CaCl_2$	23,25	1,74	0,87	+ 1 Std. 34 M.	
26	23,5		23,25	1,74	0,87	+ 3 Std. 28 M.	
27	24,0		—	—	—	—	
28	22,5		23,75	1,78	0,89	+ 2 Std. 46 M.	
29	24,75		23,5	1,76	0,88	+ 2 Std. 10 M.	2 Std. 40 M.
30	20,5		20,75	1,56	0,78	+ 3 Std. 4 M.	
31	21,0		21,0	1,58	0,79	+ 3 Std. 43 M.	
32	20,0		19,5	1,46	0,73	+ 3 Std. 22 M.	
33	18,0		17,75	1,33	0,665	+ 2 Std. 6 M.	
34	19,5		20,25	1,51	0,755	+ 4 Std. 25 M.	

Die nächsten Fütterungsversuche wurden mit dem glukonsauren Calcium (Sandoz) angestellt. Jede Tablette enthielt 302 mg Calcium-Sandoz = 100 mg $CaCl_2 + 2\,H_2O$. Sonst trat keine Änderung in der Versuchsanordnung ein. Das glukonsaure Calcium wurde gewählt, weil mit Calcium in dieser Bindung gelegentlich bessere therapeutische Ergebnisse erzielt worden sind s. Tab. 5.

Tabelle 5.

Tier Nr.	Gewicht in g vor dem Versuch	Calc.-Gabe	Gewicht in g nach 10 Tagen	1,5 mg NaF/20 g Maus: mg Tier	1,5 mg NaF/20 g Maus: ccm/Tier der 0,2% NaF-Lösung	Ergebnis: + tödl. Ausgang, — nicht tödl. Ausgang in Std. u. Min.	Überlebenszeit im Durchschnitt in Std. u. Min.
35	18,25	302 mg Ca-Sandoz = 100 mg $CaCl_2$	16,0	1,20	0,60	+ 1 Std. 21 M.	
36	17,0		16,5	1,24	0,62	+ 1 Std. 17 M.	
37	17,25		16,75	1,26	0,63	+ 5 Std. 4 M.	
38	17,5		17,0	1,28	0,64	+ 5 Std. 13 M.	
39	18,0		18,75	1,42	0,71	+ 4 Std. 22 M.	
40	18,0		17,5	1,31	0,655	+ 2 Std. 23 M.	
41	19,0		18,75	1,42	0,71	+ 6 Std. 25 M.	
42	19,0		20,0	1,5	0,75	+ 1 Std. 25 M.	2 Std. 29 M.
43	20,0		19,5	1,46	0,73	+ 0 Std. 48 M.	
44	17,0		18,25	1,38	0,69	+ 1 Std. 2 M.	
45	17,0		17,0	1,28	0,64	+ 1 Std. 6 M.	
46	16,0		16,0	1,20	0,60	+ 3 Std. 45 M.	
47	16,0		16,0	1,20	0,60	+ 1 Std. 10 M.	
48	16,0		15,75	1,14	0,57	+ 1 Std. 7 M.	
49	20,0		18,25	1,38	0,69	+ 0 Std. 42 M.	

Der größte Teil der angesetzten Tiere nahm während der Fütterung an Gewicht ab; nur drei zeigten eine mäßige Gewichtszunahme und drei hatten das gleiche Gewicht wie zu Beginn des Versuches. Die Tabletten wurden jedoch von allen Tieren fast vollständig aufgefressen. Aus der Überlebenszeit geht hervor, daß mit dem Calcium-Sandoz keine besseren Ergebnisse erzielt wurden als mit dem Calciumchlorid. Desgleichen konnte nicht festgestellt werden, daß die Tiere, die an Gewicht abgenommen hatten, schneller starben als die, die zugenommen hatten. Der Durchschnittswert der Überlebenszeit betrug, ähnlich wie bei den Calciumchlorid-Versuchen, 2 Stunden 29 Minuten.

In einer Arbeit von Gürsching[13]) wird darauf hingewiesen, daß in Bilanz- und Fütterungsversuchen mit einem kolloidalen Kalk-Phosphorsäure-Eiweiß-Präparat besonders gute Erfolge erzielt wurden. Gürsching nimmt an, daß, wenn man Kalk und Phosphorsäure einzeln gibt, leicht durch Überdosierung der einen Komponente die Gefahr einer Bilanzschädigung der anderen eintritt. Er glaubt, daß durch die Bindung des kolloidalen Tricalciumphosphats an Milcheiweiß besonders gute Vorbedingungen geschaffen sind für eine leichte Aufnahme und Retention im Körper.

Auf Grund dieser Angaben werden nun Fütterungsversuche mit dem Tricalcol gemacht, das diese Bedingungen erfüllen soll. Die Umrechnung ergab, daß in einer Tablette 381 mg Tricalcolpulver sein müssen, um 100 mg $CaCl_2 + 2\,H_2O$ zu entsprechen.

Von den angesetzten 15 Tieren (s. Tabelle 6) wurden zehn wieder zehn Tage gefüttert; die restlichen fünf jedoch 20 Tage, um zu sehen, inwieweit die Dauer der Fütterung einen Einfluß auf die Überlebenszeit hat. Aus den Gewichten geht hervor, daß zwei Drittel der Tiere abnahmen und nur etwa ein Drittel zunahm. In keinem Falle betrug die Überlebenszeit nach zehntägiger Fütterung mehr als vier Stunden. Aber auch nach zwanzigtägiger Fütterung konnten keine besseren Ergebnisse erzielt werden. Die Tiere beider Gruppen starben im Durchschnitt ungefähr zweieinhalb Stunden nach der Injektion von Natriumfluorid.

Wenn die Resorptionsgröße im Magen-Darm-Kanal für den Calciumgewinn des Körpers ausschlaggebend ist, so steht im Bezug auf die biologische Wertigkeit der Calciumsalze das

Tabelle 6.

Tier Nr.	Gewicht in g vor dem Versuch	Calc.-Gabe	Gewicht in g nach 10 bzw. 20 Tagen	1,5 mg NaF/20 g Maus: mg/Tier	1,5 mg NaF/20 g Maus: ccm/Tier der 0,2% NaF-Lösung	Ergebnis: + tödl. Ausgang — nicht tödl. Ausgang in Std. u. Min.	Überlebenszeit im Durchschnitt in Std. u. Min.
50	19,0	381 mg Tricalcolpulv. = 1,0 mg $CaCl_2$	19,0	1,43	0,715	+ 1 Std. 27 M.	2 Std. 41 M.
51	19,75		19,0	1,43	0,715	+ 4 Std. 0 M.	
52	22,0		20,25	1,525	0,757	+ 2 Std. 5 M.	
53	23,0		20,75	1,55	0,775	+ 0 Std. 51 M.	
54	19,75		20,0	1,5	0,75	+ 4 Std. 0 M.	
55	21,75		22,5	1,687	0,894	— 2 Std. 31 M.	
56	22,0		21,75	1,63	0,815	+ 2 Std. 41 M.	
57	20,5		20,25	1,52	0,76	+ 3 Std. 33 M.	
58	24,0		23,5	1,762	0,881	+ 4 Std. 11 M.	
59	22,5		21,75	1,63	0,865	+ 1 Std. 33 M.	
60	21,75		20,25	1,515	0,757	+ 3 Std. 25 M.	2 Std. 21 M.
61	19,5		20,0	1,5	0,75	+ 2 Std. 53 M.	
62	22,0		22,75	1,71	0,855	+ 2 Std. 37 M.	
63	22,5		18,25	1,32	0,66	+ 2 Std. 25 M.	
64	22,0		20,25	1,515	0,757	+ 0 Std. 25 M.	

Carbonat an erster Stelle. Jansen[14] konnte nämlich zeigen, daß von den in dieser Hinsicht von ihm untersuchten Calciumsalzen, Phosphat, Sulfat, Chlorid, Bromid, Carbonat, das letztere am besten vom Darm resorbiert wurde.

In einer letzten Versuchsreihe wurde deshalb zehn Tage lang Calciumcarbonat gefüttert. Jede Tablette enthielt 68 mg $CaCO_3$; dieses entspricht wieder 100 mg $CaCl_2 \cdot 2\,H_2O$ s. Tabelle 7.

Tabelle 7.

Tier Nr.	Gewicht in g vor dem Versuch	Calc.-Gabe	Gewicht in g nach 10 Tagen	1,5 mg NaF/20 g Maus: mg/Tier	1,5 mg NaF/20 g Maus: ccm/Tier der 0,2% NaF-Lösung	Ergebnis: + tödl. Ausgang — nicht tödl. Ausgang in Std. u. Min.	Überlebenszeit im Durchschnitt in Std. u. Min.
65	17,5	68 mg $CaCO_3$ = 100 mg $CaCl_2$	18,75	1,42	0,71	+ 7 Std. 0 M.	4 Std. 25 M.
66	17,5		19,5	1,46	0,73	—	
67	16,5		16,25	1,22	0,61	+ 3 Std. 58 M.	
68	17,0		16,25	1,26	0,63	+ 8 Std. 7 M.	
69	17,5		17,5	1,31	0,655	—	
70	18,25		18,0	1,35	0,675	+ 0 Std. 55 M.	
71	18,0		18,75	1,42	0,71	+ 3 Std. 38 M.	
72	19,0		18,5	1,39	0,695	+ 3 Std. 27 M.	
73	18,75		17,75	1,33	0,665	+ 3 Std. 41 M.	
74	18,0		17,75	1,33	0,665	+ 4 Std. 35 M.	

Gegenüber allen anderen Versuchen konnte mit dem Carbonat das beste Ergebnis erzielt werden. Einerseits betrugen die Gewichtsverluste im Höchstfalle 1 g, während z. B. die Tricalcolmäuse bis zu 2,25 g abnahmen. Andererseits konnten Gewichtszunahmen von 2 g beobachtet werden. Die Überlebenszeiten lassen erkennen, daß, ebenso wie in Tabelle 3, zwei Mäuse überlebten und daß außerdem eine deutliche und auch gleichmäßige Verzögerung des Todeseintritts erkennbar ist, wobei besonders die Teilergebnisse Nr. 65 und Nr. 68 mit sieben bzw. acht Stunden in keinem anderen Falle erzielt werden konnten.

Aus den Versuchen geht hervor, daß durch die Fütterung von Calcium in Form von Calciumchlorid, glukonsaurem Calcium, kolloidalem Eiweiß-Tricalciumphosphat und Calciumcarbonat der Organismus der weißen Maus nur in 5,7% der Fälle imstande ist, die einfach tödliche Dosis des Natriumfluorids zu entgiften.

Daß sowohl bei parenteraler als auch bei peroraler Verabreichung Calcium in den Geweben, besonders im Knochen, gespeichert wird, zeigen die Arbeiten der genannten Untersucher. Da es nun aber fast unmöglich ist, die tödliche Gabe Natriumfluorid durch Fütterung großer Mengen Calcium völlig zu entgiften, so muß angenommen werden, daß die Ablagerung dieses Ions in einer Form geschieht, die es dem Körper nicht erlaubt, für die Rettung der Tiere genügend große Mengen wieder in eine biologisch-aktive Form überzuführen. In Anbetracht der Tatsache jedoch, daß eine gewisse Verzögerung des Todeseintritts zu beobachten ist, darf die Ansicht ausgesprochen werden, daß von dem verfütterten Calcium ein, wenn auch kleiner Bruchteil vom Organismus zur zeitweisen Entgiftung verwandt werden konnte.

Aus den Versuchen Kochmanns wissen wir, daß es mit Hilfe des Parathyreoideahormons gelingt, die tödliche Dosis Natriumfluorid bei der weißen Maus völlig zu entgiften.

Man könnte aus diesem Grunde daran denken, daß die Calciumwirkung nur dann eintreten kann, wenn genügend Hormon im Körper kreist. Es wäre sehr interessant, die Frage experimentell zu klären, ob Calcium zusammen mit Parathyreoideahormon eine bessere entgiftende Wirkung ausübt, als das Hormon oder das Calcium allein. Durch die vorliegenden Versuche ist nichts über die sonstigen Calciumwirkungen ausgesagt, z. B. über

die fernadstringierende Wirkung, und ebensowenig ist das Problem behandelt worden, ob beim pathologisch veränderten Organismus, z. B. Insuffiziens der Parathyreoidea, eine therapeutische Wirkung vorhanden ist. Daß Calcium u. a. bei Tetanie wirksam ist, unterliegt keinem Zweifel. Gerade dieser Unterschied zwischen dem mehr oder weniger negativen Ausfall der vorliegenden Versuche und der nicht zu bestreitenden therapeutischen Wirkung bei der Tetanie lassen den Gedanken aufkommen, daß das zugeführte Calcium durch die normal funktionierenden Epithelkörperchen fortgeschafft und in seiner Wirkung auf den Organismus unwirksam gemacht wird, was nicht möglich ist, wenn eine Hypofunktion der Epithelkörperchen besteht. Diese Ansicht ließe sich gut mit der Auffassung vereinbaren, daß die Epithelkörperchen einen den Calciumstoffwechsel regulierenden Einfluß besitzen, d. h. sie sind nicht nur imstande, Calcium disponibel zu machen, sondern auch größere als physiologische Mengen aus der Blutbahn und evtl. aus den Organen zu entfernen und in eine unwirksame Form überzuführen.

Zusammenfassung.

1. Es wurden an der weißen Maus Untersuchungen ausgeführt, um festzustellen, ob perorale Calciumgaben die Tiere vor einer nachfolgenden durch subkutane Zufuhr erzeugten Natriumfluorid-Vergiftung zu schützen vermögen.

2. Es zeigte sich, daß die einfach tödliche Dosis des Natriumfluorids (1,5 mg pro 20 g Maus) nur in einem ganz geringen Prozentsatz der Versuche durch peroral zugeführtes Calcium entgiftet werden konnte.

3. Eine gewisse Wirksamkeit des Calciums war in allen anderen Fällen insofern erkennbar, als die Überlebenszeit deutlich verlängert wurde. Die günstigsten Ergebnisse wurden dabei mit dem Carbonat erzielt.

4. Die verhältnismäßig geringe Wirksamkeit der Calciumfütterung auf die Entgiftung des Natriumfluorids einerseits und die nicht zu leugnende therapeutische Wirkung des Calciums bei

Tetanie andererseits berechtigen zu der Annahme, daß das Parathyreoideahormon einen regulierenden Einfluß auf den Calciumstoffwechsel ausübt insofern, als ein Überangebot von Calcium, wie es in diesen Versuchen vorlag, unwirksam und damit unschädlich gemacht wird.

Literaturverzeichnis.

1. Heubner-Rona: Biochem. Zeitschr. Bd. 93, S. 187 f., 1919. Biochem. Zeitschr. Bd. 135, S. 248 f., 1923.
2. Hecht: Biochem. Zeitschr. Bd. 144, S. 270 f., 1924.
3. Mayer-Wells: Zitiert nach Rona Bd. 21, S. 309, 1924.
4. Hetenyi: Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 43, S. 122 f. u. 131 f., 1924.
5. Dreyfuß: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol., Bd. 76, Heft 2, S. 254 f.
6. Kleinmann: Biochem. Zeitschr. Bd. 196, S. 161 f., 1928.
7. Riesser-Salomon: Naunyn-Schmiedeberg, Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. Bd. 175, S. 38 f., 1934.
8. Bauer, Aub, Fuller: Journ. of exper. Med. Bd. 49, S. 145 f., 1929.
9. Kochmann: Dt. Med. Wochenschr. 1934, Nr. 11, S. 406. Dt. Med. Wochenschr. 1934, Nr. 28, S. 1062.
10. Schlick: Inaugural-Dissertation München 1911.
11. Günther: Inaugural-Dissertation Halle 1934.
12. Lüttke: Inaugural-Dissertation Halle 1934.
13. Gürsching: Biochem. Zeitschr. Bd. 259, S. 140 f., 1933.
14. Jansen: Klin. Wochenschr. 1924, 3. Jahrgang, 1. Heft, S. 715.

Zum Schluß danke ich Herrn Professor Dr. Kochmann bestens für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Beratung bei der Durchführung der Untersuchungen. Ferner danke ich Herrn Professor Dr. Geßner (stellv. Direktor des Pharmakologischen Instituts) für die Übernahme des Referates und Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. Abderhalden für die Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf.

Am 20. März 1907 wurde ich, Franz-Joachim Griep, in Ballenstedt am Harz geboren.

Nach vier Jahren Vorschulunterricht, zwei Jahre in Halle, zwei Jahre in Magdeburg, besuchte ich das Reform-Real-Gymnasium in Magdeburg (Bismarckschule) und bestand dort Ostern 1927 die Reifeprüfung. Ich arbeitete dann ein Jahr als Werkstudent und bezog mit Beginn des Sommer-Semesters 1928 die Universität Halle, um Medizin zu studieren. Hier verblieb ich während meines ganzen Studiums. Nachdem ich nach dem Winter-Semester 1930/31 mein Vorexamen abgelegt hatte, meldete ich mich nach dem Winter-Semester 1933/34 zum Staatsexamen, das ich am 12. Juli 1934 bestand. Während des Praktischen Jahres war ich in Stettin am Städtischen Krankenhaus tätig, in Halle an der Medizinischen Klinik und am Pharmakologischen Institut der Universität.

Meine Lehrer waren: Geheimrat Abderhalden, Prof. Brugsch, Prof. Clausen, Prof. Eckert-Möbius, Prof. Göbel, Prof. Grouven, Prof. Grund, Prof. Hauptmann, Prof. Hett, Prof. Hoffmann, Prof. Karsten, Prof. Kochmann, Prof. Noack, Prof. Nürnberger, Prof. Schmidt, Prof. Stieve, Prof. Voelker, Geheimrat Vorländer, Prof. Walcher, Prof. Wätjen.